

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—152327

⑨ Int. Cl.³
A 61 K 31/68

識別記号
A D E

庁内整理番号
7169—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984) 8 月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 安定なビタミン製剤

⑯ 発明者 門脇奉則

鳴門市撫養町木津1119—1

⑰ 特 願 昭58—25232

⑯ 発明者 明石進

⑱ 出 願 昭58(1983) 2 月16日

鳴門市大津町矢倉字西の越2—38

⑲ 発明者 石川真一

徳島市川内町加賀須野463番地の10

⑰ 出 願 人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

⑲ 発明者 佐々木恭子

徳島市佐古8番町1番10—3号

⑲ 代理人 弁理士 三枝英二 外2名

明 細 書

発明の名称 安定なビタミン製剤

特許請求の範囲

(1) デキストラン、ヒドロキシエチルスターチ、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少なくとも1種をビタミンに添加してなることを特徴とする安定なビタミン製剤。

発明の詳細な説明

本発明は安定なビタミン製剤に関する。

近年、医療の分野においての著しい輸液療法法の進歩に伴い、安全に中心静脈にカテーテルを留置する高カロリー輸液法の技術が確立され、何らかの理由で殆んど経口摂取が困難又は不可能な状態にある患者に対しての栄養管理が容易になりつつある。そしてそのために人間に必要なビタミンを含有するビタミン製剤の存在が必要不可欠になってきた。従来、ビタミンは、それ自身不安定なものが多く、しかもこれらビタミンを数種類混合し

た場合にこれら相互間で反応するものもあり、長期間に亘つて保存するのが極めて困難であるという欠点を有している。そのためにビタミン製剤の安定化は、製剤技術上重要な課題となつている。

本発明者らは、斯かる現状に鑑みビタミン製剤を安定化すべく鋭意研究を重ねた結果、デキストラン、ヒドロキシエチルスターチ、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少なくとも1種をビタミンに添加することによつて、極めて効果的にその安定化を計りうることを見出し、ここに本発明を完成するに至つた。

即ち本発明は、デキストラン、ヒドロキシエチルスターチ、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少なくとも1種をビタミンに添加してなることを特徴とする安定なビタミン製剤に係る。

本発明のビタミン製剤は、長期間に亘る保存にも極めて安定であり、ビタミン製剤としての価値は高い。

本発明においてビタミンとしては特に限定がなく従来公知のものを広く使用できる。ビタミンの具体例を示せば、例えばビタミンA、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_5 、 B_6 、 B_9 、 B_{12} 、C、D、E、H及びKであるヒト必須ビタミンを挙げることができる。本発明のビタミン製剤に含有されるべきこれらビタミンの量としては、特に制限されず広い範囲内から適宜選択することができる。例えば上記ヒト必須ビタミンの場合には、該ビタミンのヒトに対する1日当りの必要量が、医薬ジャーナル第17巻第5号第733～738頁(1981)、ビタミン第56巻第1号第35～45頁(1982)等の文献に推奨値として記載されており、斯かる1日当りの必要量が摂取されるように各組ビタミンをビタミン製剤中に含有せしめておくのがよい。より具体的には、ビタミンAは2000～10000IU、ビタミン B_1 は1～50mg、ビタミン B_2 は2～30mg、ビタミン B_3 は25～200mg、ビタミ

ン B_5 は10～200mg、ビタミン B_6 は3～100mg、ビタミン B_9 は0.1～20mg、ビタミン B_{12} は1～1500μg、ビタミンCは50～2000mg、ビタミンDは200～50000IU、ビタミンEは5～300IU、ビタミンHは0.03～2mg、ビタミンKは1～15mgをそれぞれ本発明のビタミン製剤に含有させておくのが望ましい。

本発明においては、デキストラン、ヒドロキシエチルスターチ、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少なくとも1種(以下これを「安定化剤」という)をビタミンに添加する。デキストランとしては、いずれの平均分子量のものでも使用可能であるが、例えば2万、4万、6万、7万、10万等の2万～10万の平均分子量のものが挙げられる。その中でも好ましいものは、平均分子量約4万のデキストラン-40及び平均分子量約7万のデキストラン-70が挙げられる。ヒドロキシエチルスターチは、デンプンをエチレンオキシサイ

ドでヒドロキシエチル化したのち部分加水分解したものであり、いずれの平均分子量のものでも使用可能であるが、そのうちでも好ましいものとしては例えば平均分子量約20万又は約40万のものであつて、それぞれヒドロキシエチル基を19.43～21.08、22.15～24.75%程度含有しているものが挙げられる。ゼラチンは、例えば日本薬局法第10改正D-499頁に記載されている方法で製造されるものである限り従来公知のものを広く使用でき、例えば等電点がpH7.0～9.0であるもの、pH4.5～5.0であるもの等を挙げることができるが、等電点がpH4.5～5.0であるものを使用するのが望ましい。また還元糖としては従来公知のものを広く使用でき、具体的にはグルコース、乳糖、マルトース、果糖、ガラクトース、マンノース、キシロース、リボース、アラビノース、麦芽糖等を例示できる。これらのうちでグルコース、乳糖及びマルトースが特に好適で

ある。

本発明のビタミン製剤に配合すべき安定化剤の量としては、特に制限がなく広い範囲内から適宜選択することができる。安定化剤の配合量が少な過ぎると、本発明の所期の効果が発揮され難くなる傾向となる。しかし安定化剤の配合量を多くしても上記ビタミン製剤の安定化効果はそれ程向上しないので、藥効を奏しない範囲内で配合量を決定するのがよい。本発明では通常ビタミン製剤中に含有される総ビタミンに対して通常10～1300重量%、好ましくは10～350重量%程度安定化剤を配合するのがよい。

本発明のビタミン製剤の形態としては特に限定がなく、例えば凍結乾燥品及び水溶剤のいずれでもよい。本発明では凍結乾燥品の形態が特に好ましい。

本発明のビタミン製剤の製造に当つては、従来公知の方法をいずれも採用でき、例えば上記ビタ

ミンと安定化剤とを水に溶解することにより水溶剤が製造され、またこの水溶剤を常法に従い凍結乾燥することによつて凍結乾燥品が製造される。

また本発明のビタミン製剤の使用に際しては、例えば水溶剤の場合にはそのまま、また凍結乾燥品の場合には水を加えて水溶剤の形態に復元して使用することができる。

次に本発明の方法をさらに具体的に説明するため、以下に実施例及び試験例を示す。尚実施例中のビタミン及び安定化剤の％は、水溶液に対するw/v％である。

実施例 1

水酸化ナトリウムでpH 5.7 ~ 6.0に調整した、塩酸チアミン(ビタミンB₁) 0.12%、リン酸リボフラビンナトリウム(ビタミンB₂) 0.144%、塩酸ピリドキシン(ビタミンB₆) 0.16%、ニコチン酸アミド(ビタミンB₃) 1.6%、シアノコバラミン(ビタミンB₁₂) 0.0002%、葉酸(ビタ

実施例 5

安定化剤としてデキストラン-70 8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-5を得る。

実施例 6

安定化剤としてデキストラン-70 12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-6を得る。

実施例 7

安定化剤としてマルトース6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-7を得る。

実施例 8

安定化剤としてマルトース8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-8を得る。

実施例 9

安定化剤としてマルトース12%を加える他は、

ミンB₉) 0.016%、パンテノール(ビタミンB₅) 0.6%、アスコルビン酸(ビタミンC) 4%、ピオチン(ビタミンH) 0.0024%及びデキストラン-40 6%を含む水溶液を適当な(例えば10 ml)バイアル瓶に充填し、凍結乾燥後窒素ガス置換し封栓して、ビタミン製剤-1を得る。

実施例 2

安定化剤としてデキストラン-40 8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-2を得る。

実施例 3

安定化剤としてデキストラン-40 12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-3を得る。

実施例 4

安定化剤としてデキストラン-70 6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-4を得る。

実施例1と同様に処理してビタミン製剤-9を得る。

実施例 10

安定化剤としてヒドロキシエチルスターチ6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-10を得る。

実施例 11

安定化剤としてヒドロキシエチルスターチ8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-11を得る。

実施例 12

安定化剤としてヒドロキシエチルスターチ12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-12を得る。

実施例 13

安定化剤としてゼラチン2%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例 14

安定化剤としてゼラチン4%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例15

安定化剤としてグルコース6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-15を得る。

実施例16

安定化剤としてグルコース8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-16を得る。

実施例17

安定化剤としてグルコース12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例18

安定化剤として乳糖6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-18を得る。

実施例19

安定化剤として乳糖8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-19を得る。

てビタミン製剤-23を得る。

実施例24

ビタミン B_1 0.3%、ビタミン B_2 ナトリウム 0.36%、ビタミン B_6 0.4%、ビタミン B_3 4%、ビタミン B_{12} 0.0005%、ビタミン B_9 0.04%及びデキストラン-40 1.5%を含む水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-24を得る。

実施例25

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビタミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン C 5%及びデキストラン-40 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8とした水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-25を得る。

実施例26

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビ

実施例20

安定化剤として乳糖12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-20を得る。

実施例21

ビタミン B_1 0.6%及びデキストラン-40 0.18%を含む水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-21を得る。

実施例22

ビタミン B_1 0.6%、ビタミン B_2 0.72%及びデキストラン-40 0.4%を含む水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-22を得る。

実施例23

ビタミン B_1 0.3%、ビタミン B_2 0.36%、ビタミン B_6 0.4%、ビタミン B_3 4%及びデキストラン-40 1.5%を含む水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓し

ビタミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン B_5 0.75%、ビタミン C 5%、デキストラン-40 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8とした水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-26を得る。

実施例27

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビタミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン H 0.003%、ビタミン B_9 0.02%、ビタミン C 5%、ビタミン B_5 0.75%、ビタミン A 3300 IU、ビタミン D 400 IU、ビタミン E 0.55%、ビタミン K_1 0.11%及びデキストラン-40 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8として水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例1と同様に封栓してビタミン製剤-27を得る。

上記で得られるビタミン製剤につき、日本薬学

公報衛生試験法・注解第195～229頁

(1980年)に記載されている方法に従つて、安定化試験を行なつた。結果を下記第1表に示す。第1表における数値は、ビタミン製剤中の各ビタミンの残存率(%)である。第1表より、安定化剤の添加により安定効果が発揮されていることが明らかである。

第1表

| ビタミン製剤 | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | |
| 保存温度及び 配合 ビタミン | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 |
| 塩酸チアミン (ビタミンB ₁) | 97.8 | 95.4 | 103.1 | 107.5 | 103.1 | 98.5 | 102.3 | 103.8 | 103.6 | 103.5 |
| リン酸リボフラ ビンナトリウム (ビタミンB ₂) | 99.8 | 103.2 | 102.6 | 101.7 | 87.2 | 83.5 | 93.1 | 88.1 | 97.7 | 96.8 |
| 塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆) | 98.7 | 99.2 | 99.5 | 102.3 | 96.8 | 95.3 | 95.1 | 95.4 | 98.2 | 99.1 |
| 葉 酸 (ビタミンB ₉) | 95.6 | 91.3 | 98.2 | 99.0 | 96.4 | 94.3 | 91.7 | 93.4 | 92.3 | 93.7 |
| シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂) | 97.5 | 95.4 | 100.3 | 104.1 | 81.0 | 78.3 | 83.6 | 74.8 | 97.5 | 92.3 |
| アスコルビン酸 (ビタミンC) | 103.2 | 102.1 | 101.8 | 99.8 | 98.7 | 98.5 | 98.0 | 97.9 | 103.7 | 98.2 |
| ピオチン (ビタミンH) | 107.8 | 93.2 | 102.7 | 99.0 | 97.2 | 95.8 | 93.4 | 92.7 | 95.9 | 98.1 |

| ビタミン製剤 | 11 | | 14 | | 15 | | 19 | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | |
| 保存温度及び 配合ビタミン | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 |
| 塩酸チアミン(ビタミンB ₁) | 98.5 | 99.3 | 95.2 | 87.3 | 97.8 | 93.2 | 96.7 | 88.6 |
| リン酸リボフラ ビンナトリウム (ビタミンB ₂) | 102.5 | 104.8 | 103.8 | 102.1 | 98.5 | 100.8 | 82.3 | 78.5 |
| 塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆) | 100.1 | 97.5 | 96.6 | 98.5 | 95.3 | 92.7 | 97.5 | 92.3 |
| 葉 酸 (ビタミンB ₉) | 106.5 | 98.2 | 94.6 | 90.3 | 92.5 | 90.0 | 98.2 | 94.6 |
| シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂) | 95.6 | 90.8 | 90.1 | 87.5 | 93.2 | 86.2 | 98.4 | 102.5 |
| アスコルビン酸 (ビタミンC) | 107.2 | 102.3 | 96.4 | 93.2 | 92.9 | 94.1 | 93.4 | 87.5 |
| ピオチン(ビタミンH) | 92.5 | 96.3 | 98.3 | 92.5 | 94.6 | 103.4 | 99.0 | 98.5 |

| ビタミン製剤 | 安定化剤無添加 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | | 50℃ | |
| 保存温度及び 配合 ビタミン | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 | 6週 間後 | 9週 間後 |
| 塩酸チアミン (ビタミンB ₁) | 30.0 | 18.5 | 102.1 | 97.0 | 103.7 | 101.4 | 103.8 | 98.5 | 96.5 | 95.8 |
| リン酸リボフラ ビンナトリウム (ビタミンB ₂) | 89.1 | 73.8 | 98.0 | 97.5 | 101.2 | 97.8 | 102.7 | 108.5 | 97.2 | 93.4 |
| 塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆) | 44.7 | 28.3 | 102.1 | 98.2 | 100.8 | 98.4 | 101.8 | 100.7 | 98.6 | 98.3 |
| 葉 酸 (ビタミンB ₉) | 49.8 | 29.6 | 98.1 | 95.4 | 100.4 | 99.9 | 102.3 | 98.4 | 94.5 | 89.7 |
| シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂) | 0.0 | 0.0 | 91.2 | 90.7 | 94.3 | 94.9 | 99.8 | 103.7 | 92.7 | 90.3 |
| アスコルビン酸 (ビタミンC) | 97.2 | 85.0 | 100.2 | 101.0 | 100.1 | 98.9 | 101.9 | 99.3 | 97.8 | 98.5 |
| ピオチン (ビタミンH) | 32.5 | 22.5 | 97.8 | 100.3 | 103.4 | 100.0 | 98.7 | 99.3 | 98.3 | 95.4 |